



ชีวเภสัชภัณฑ์

การออกแบบและพัฒนา

Biopharmaceuticals: Design & Development

พัฒนา ศรีพลากิจ



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร
Naresuan University Publishing House
www.nupress.grad.nu.ac.th

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ
National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

พัฒนา ศรีพลากิจ.

ชีวเภสัชภัณฑ์: การออกแบบและพัฒนา = Biopharmaceuticals: Design & Development. -- พิษณุโลก:

สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2558.

284 หน้า.

1. เวชภัณฑ์. I. ชื่อเรื่อง.

610.28

ISBN 978-616-7902-36-4

สพน. 007

ชีวเภสัชภัณฑ์: การออกแบบและพัฒนา = Biopharmaceuticals: Design & Development.

พัฒนา ศรีพลากิจ



สงวนลิขสิทธิ์โดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2558 จำนวนพิมพ์ 500 เล่ม ราคา 320 บาท

การผลิตและการลอกเลียนหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น

ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

ผู้จัดพิมพ์ สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

มีวางจำหน่ายที่ 1. ศูนย์หนังสือแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาคารวิทยกิจดี ชั้น 14 ซอยจุฬาลงกรณ์ 64 ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สาขา ศาลาพระเกี้ยว กรุงเทพฯ โทร. 0-2218-7000-3

สยามสแควร์ กรุงเทพฯ โทร. 0-2218-9881, 0-2255-4433

มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก โทร. 0-5526-0162-5

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี จังหวัดนครราชสีมา โทร. 044-216131-2

มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี โทร. 0-3839-4855-9

โรงเรียนนายร้อยพระจุลจอมเกล้า (ร.ร.จปร.) จังหวัดนครนายก โทร. 037-393-023, 037-393-036

จัดสรรจามจรี กรุงเทพฯ โทร. 0-2160-5301

รัตนธิเบศร์ จังหวัดนนทบุรี โทร. 0-2950-5408-9

มหาวิทยาลัยพะเยา โทร. 0-5446-6799, 0-5446-6800

สาขาย่อยคณะครุศาสตร์จุฬาฯ โทร. 0-2218-3979

2. เสี่ยงทิพย์บุ๊คเซ็นเตอร์ 108/3-5 ถนนเอกาทศรถ ตำบลในเมือง อำเภอเมืองพิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0-5525-8862

สาขา มหาวิทยาลัยนเรศวร อาคารขวัญเมือง จังหวัดพิษณุโลก โทร. 0-5526-1616

ศูนย์การเรียนรู้พัฒนาเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารเทศบาลนครพิษณุโลก ถนนขุนพิเรนทรเทพ จังหวัดพิษณุโลก โทร. 084-814-7800

3. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ อาคารวิทยบริการ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ 50 ถนนงามวงศ์วาน แขวงลาดยาว เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900 โทร. 0-2579-0113

4. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ อาคารอเนกประสงค์ ชั้น 1 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ถนนพระจันทร์ แขวงพระบรมมหาราชวัง เขตพระนคร กรุงเทพฯ 10200 โทร. 0-2613-3899, 0-2623-6493

สาขา ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ โทร. 0-5394-4990-1

ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา โทร. 0-7428-2980, 0-74282981

5. ศูนย์หนังสือมหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 หมู่ 16 ถนนมิตรภาพ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000 โทร. 0-4320-2842

กองบรรณาธิการ กองบรรณาธิการจัดทำเอกสารสิ่งพิมพ์ทางวิชาการของสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

ออกแบบปก สรญา แสงเย็นพันธ์

พิมพ์ที่ รัตนสุวรรณการพิมพ์ 3 30-31 ถนนพญาไท อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 โทร. 0-5525-8101



คำนำ

ปัจจุบันยากลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์มีบทบาท และความสำคัญเพิ่มมากขึ้นในด้านเภสัชศาสตร์ รวมทั้งคาดว่าในอนาคตข้างหน้ายากลุ่มดังกล่าวจะมีการพัฒนาเพิ่มจำนวนมากขึ้น ดังนั้นหนังสือนี้จึงมีจุดมุ่งหมาย เพื่อให้ความรู้เรื่องการออกแบบและพัฒนาชีวเภสัชภัณฑ์ โดยเนื้อหาของหนังสือครอบคลุมความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับโครงสร้างและกระบวนการผลิตชีวเภสัชภัณฑ์ รวมทั้งรายละเอียดการออกแบบ การพัฒนา และการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคของชีวเภสัชภัณฑ์ นอกจากนี้ผู้แต่งยังได้ไล่เรียงลำดับชีวเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากอดีตจนถึงปัจจุบัน ชีวเภสัชภัณฑ์กลุ่มต่างๆ ที่น่าสนใจมีดังนี้ ไฮโดรโคโรทแฟคเตอร์ โมโนโคลนอลแอนติบอดี เปปไทด์ฮอร์โมน โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและโปรตีนในเลือด และเอนไซม์เพื่อการรักษา รวมทั้งยาที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์ดังกล่าว ซึ่งได้รวบรวมข้อมูล และประมวลความรู้จากหนังสือและตำราต่างๆ รวมทั้งเพิ่มเติมเนื้อหาให้ทันสมัยจากวารสารต่างๆ ของต่างประเทศ ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นแหล่ง ข้อมูลและความรู้ รวมทั้งใช้เพื่อการค้นคว้าและอ้างอิงสำหรับนิสิต นักศึกษา นักวิจัย และผู้สนใจในสาขาเภสัชศาสตร์และสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพที่เกี่ยวข้อง

พัฒนา ศรีพลากิจ



สารบัญ

คำนำ	ก
สารบัญ	ข

บทที่ 1	บทนำชีวเภสัชภัณฑ์	1
	(Introduction to Biopharmaceuticals)	
	1.1 บทนำ	1
	1.2 โปรตีน	6
	1.3 กรดนิวคลีอิก	17
	1.4 การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีชีวภาพในการผลิตชีวเภสัชภัณฑ์	22
	1.5 บทสรุป	37
	เอกสารอ้างอิง	37
บทที่ 2	ไซโตไคน์	39
	(Cytokines)	
	2.1 บทนำไซโตไคน์	39
	2.2 อินเตอร์เฟียร์รอน	44
	2.3 อินเตอร์ลิวคิน	61
	2.4 ทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์	71
	2.5 บทสรุป	74
	เอกสารอ้างอิง	74

บทที่ 3	โกรทแฟคเตอร์ (Growth Factors)	77
	3.1 บทนำโกรทแฟคเตอร์	77
	3.2 ฮีมาโตพอยอีติกโกรทแฟคเตอร์	78
	3.3 โกรทแฟคเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการสมานแผลและโรคมะเร็ง	95
	3.4 บทสรุป	107
	เอกสารอ้างอิง	107
บทที่ 4	โมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal Antibodies)	113
	4.1 บทนำโมโนโคลนอลแอนติบอดี	113
	4.2 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับโรคมะเร็ง	125
	4.3 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ	135
	4.4 โมโนโคลนอลแอนติบอดีสำหรับต้านการอักเสบ	141
	4.5 บทสรุป	151
	เอกสารอ้างอิง	152
บทที่ 5	เปปไทด์ฮอร์โมน (Peptide Hormones)	157
	5.1 บทนำเปปไทด์ฮอร์โมน	157
	5.2 อินซูลิน	164
	5.3 กลูคากอน	175
	5.4 โกรทฮอร์โมน	178
	5.5 โกนาโดโทรปิน	183
	5.6 ฮอร์โมนชนิดอื่นๆ	189
	5.7 บทสรุป	196
	เอกสารอ้างอิง	197

บทที่ 6	โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและโปรตีนในเลือด	201
	(Blood Coagulation Proteins and Blood Proteins)	
	6.1 บทนำโปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด	201
	6.2 แฟคเตอร์การแข็งตัวของเลือด	206
	6.3 ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	216
	6.4 ยาละลายลิ่มเลือด	229
	6.5 ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเลือด	246
	6.6 บทสรุป	248
	เอกสารอ้างอิง	248
บทที่ 7	เอนไซม์เพื่อการรักษา	255
	(Therapeutic Enzymes)	
	7.1 บทนำเอนไซม์	255
	7.2 การใช้เอนไซม์เป็นยารักษาโรค	255
	7.3 การรักษาด้วยเอนไซม์ทดแทน	258
	7.4 บทสรุป	264
	เอกสารอ้างอิง	264
	ดัชนีชื่อยาและชีวเภสัชภัณฑ์	267

1.1 บทนำ

ยาส่วนใหญ่เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก น้ำหนักโมเลกุลต่ำ โครงสร้างไม่ซับซ้อน และผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี ตัวอย่างยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี (chemical-based drug) แสดงดังตาราง 1.1 ถึงแม้ว่ายาหลายชนิดจะค้นพบครั้งแรกจากแหล่งชีวภาพ เช่น ยาต้านการอักเสบสเตียรอยด์ ฮอร์โมนเพศ เป็นต้น แต่เนื่องจากการผลิตยาจำเป็นต้องใช้วัตถุดิบเพื่อการสกัดในปริมาณสูง ทำให้ไม่สามารถแยกสกัดยาจากแหล่งชีวภาพได้อย่างเพียงพอ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องนำวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีมาใช้ในการผลิตแทน รวมทั้งในกระบวนการผลิตของยาหลายชนิดยังมีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology) มาใช้ร่วมกับวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี เช่น สเตียรอยด์ฮอร์โมน ยาลดคอเลสเตอรอล ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น (ตาราง 1.2) โดยสารตั้งต้นอาจได้จากพืชหรือกระบวนการหมัก (fermentation) ของเชื้อราและแบคทีเรีย หลังจากนั้นแล้วจึงใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมีหรือกระบวนการไบโอทรานส์ฟอร์มเมชัน (biotransformation) ของเชื้อราและแบคทีเรีย เพื่อปรับปรุงโครงสร้างให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการต่อไป นอกจากยาจะผลิตจากวิธีที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยาบางชนิดยังผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology) ซึ่งในอดีตยากลุ่มดังกล่าวผลิตได้จากการสกัดจากแหล่งชีวภาพ [1-3] ตัวอย่างยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่แสดงดังตาราง 1.3

ตาราง 1.1 ยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี

Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Aspirin	$C_9H_8O_4$	180.157	Anti-platelet
Atorvastatin	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	558.640	Cholesterol-lowering drug
Cilostazol	$C_{20}H_{27}N_5O_2$	369.460	Anti-platelet
Diclofenac	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	296.148	Anti-inflammatory agent
Esomeprazole	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$	345.417	Anti-ulcer agent
Hydrocortisone	$C_{21}H_{30}O_5$	362.460	Anti-inflammatory agent
Testosterone	$C_{19}H_{28}O_2$	288.420	Male sex hormone
Warfarin	$C_{19}H_{16}O_4$	308.330	Anti-coagulant
Zidovudine	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	267.242	Anti-viral agent

ตาราง 1.2 ยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพร่วมกับวิธีการสังเคราะห์ทางเคมี			
Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Prednisolone	C ₂₁ H ₂₈ O ₅	360.444	Anti-inflammatory agent
Lovastatin	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	404.540	Cholesterol-lowering drug
Amoxicillin	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	365.400	Antibiotic

ตาราง 1.3 ยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่			
Drug	Molecular formula	Molecular weight (Da)	Indication
Interferon alpha-2b	C ₈₆₀ H ₁₃₅₃ N ₂₂₉ O ₂₅₅ S ₉	19,271.000	Anti-viral agent
Erythropoietin	C ₈₁₅ H ₁₃₁₇ N ₂₃₃ O ₂₄₁ S ₅	18,396.100	Treatment of anemia
Insulin	C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆	5,808.000	Treatment of diabetes mellitus
Clotting factor VII	C ₁₉₇₂ H ₃₀₇₆ N ₅₆₀ O ₅₉₇ S ₂₈	45,079.100	Blood clotting factor
Hepatitis B vaccine	-	-	Vaccine

การผลิตยาจากวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีมักได้สารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ในขณะที่การผลิตยาจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่มักเป็นได้เป็นสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ความแตกต่างในด้านของขนาด (size) น้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ลักษณะโครงสร้าง (structure) วิธีการผลิต (manufacturing) ความคงตัว (stability) และความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ของกลุ่มยาที่ใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมีและกลุ่มยาที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่แสดงดังตาราง 1.4

ตาราง 1.4 ความแตกต่างระหว่างยาที่ผลิตด้วยวิธีการสังเคราะห์ทางเคมีกับยาที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่		
	Drugs produced by chemical synthesis	Drugs produced by biotechnology
Size	Small / single molecule	Large / mixture of molecules
Molecular weight	Low	High
Structure	Simple	Complex
Manufacturing	Chemical synthesis	Living cell culture
Stability	Stable	Unstable
Immunogenicity	Non-immunogenic	Immunogenic

ยาหรือเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพมีหลายชื่อเรียก ซึ่งแต่ละชื่อมีคำจำกัดความและความหมายแตกต่างกันดังนี้ (1) *ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ (biologic หรือ biological product)* หมายถึงเภสัชภัณฑ์ใดก็ได้ที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพ ซึ่งชื่อเรียกดังกล่าวในทางเภสัชศาสตร์มีความหมายจำกัดเฉพาะเภสัชภัณฑ์ที่ได้จากการสกัดจากเลือด เช่น วัคซีน (vaccine) ท็อกซิน (toxin) สารก่อภูมิแพ้ (allergen) เป็นต้น ดังนั้นจึงทำให้เภสัชภัณฑ์บางชนิดที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีชีวภาพดั้งเดิม (classical biotechnology) เช่น ฮอร์โมน

ยาปฏิชีวนะ เมทาโบไลต์จากพืช (plant metabolite) เป็นต้น ไม่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มของผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ (2) ยาจากเทคโนโลยีชีวภาพ (biotechnology medicine) หมายถึง เกษษัตริย์ที่ได้ก่ตามที่ผลิตจากระบบชีวภาพ (เช่น เซลล์ เนื้อเยื่อ เป็นต้น) หรือชีวโมเลกุล (เช่น เอนไซม์ แอนติบอดี เป็นต้น) โดยอาจใช้เทคโนโลยีชีวภาพดั้งเดิมหรือสมัยใหม่ในกระบวนการผลิตบางส่วนหรือทั้งหมด เช่น ยาปฏิชีวนะที่สกัดจากเชื้อรา อินซูลินที่สกัดจากตับอ่อนหมู อินซูลินที่ผลิตจากเทคนิคพันธุวิศวกรรม เป็นต้น ดังนั้นคำจำกัดความของยาจากเทคโนโลยีชีวภาพจึงมีความหมายกว้างกว่าผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพ (3) *ชีวเภสัชภัณฑ์* (biopharmaceutical) หมายถึง โปรตีนเพื่อการรักษา (therapeutic protein) ซึ่งผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ โดยเฉพาะการใช้พันธุวิศวกรรม (genetic engineering) เช่น เทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์ดีเอ็นเอ (recombinant DNA technology) เทคโนโลยีไฮบริโดมา (hybridoma technology) และสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (gene modified organism) นอกจากโปรตีนแล้วชีวเภสัชภัณฑ์ยังหมายถึง กรดนิวคลีอิก (nucleic acid) ได้แก่ deoxyribonucleic acid (DNA) และ ribonucleic acid (RNA) ที่ใช้สำหรับการบำบัดด้วยยีน (gene therapy) และเทคโนโลยีแอนติเซนส์ (antisense technology) รวมทั้งวัคซีนที่ผลิตด้วยพันธุวิศวกรรม [1-3] การจัดจำแนกกลุ่มยาและเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพ และกลุ่มที่เกี่ยวข้องโดยอาศัยคำจำกัดความที่กล่าวมาต่างๆ ข้างต้นแสดงดังตาราง 1.5

ตาราง 1.5 การจัดจำแนกกลุ่มยาและเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพและกลุ่มที่เกี่ยวข้อง

Pharmaceutical product	Chemical-based drug	Biologic	Biotechnology medicine	Biopharmaceutical
Vaccine, toxin and allergen derived from blood		✓		
Antibiotic obtained by extraction from native source or semi-synthesis	✓		✓	
Plant product obtained by extraction from native source or semi-synthesis	✓		✓	
Fermentation and biotransformation product or semi-synthesis	✓		✓	
Protein obtained by extraction from native source		✓*	✓	
Peptide manufactured by chemical synthesis	✓			
Peptide obtained by extraction from native source			✓	
Cell/tissue-based therapeutic agents			✓	
Recombinant protein			✓	✓
Monoclonal antibody			✓	✓
Gene therapy product			✓	✓
Antisense oligonucleotide produced by chemical synthesis				✓
Antisense oligonucleotide produced by enzymatic synthesis			✓	✓
Vaccine produced by genetic engineering			✓	✓

*Some (clotting factor and polyclonal antibody derived from blood)